Aspects actuels des hypothyroïdies de l'adulte

La facilité du dosage de la TSH et un diagnostic de plus en plus précoce tendent à faire disparaître les formes classiques de l'hypothyroïdie. À l'inverse, les formes infracliniques avec une TSH élevée isolée deviennent majoritaires, ce qui pose de délicats problèmes pronostiques et thérapeutiques. Les hypothyroïdies spontanées sont les plus fréquentes, mais l'incidence des hypothyroïdies iatrogéniques augmente.

Jacques Orgiazzi*, Claire Bournaud**

L'hypothyroïdie résulte de la diminution de la production des hormones thyroïdiennes, très rarement de la résistance des tissus à leur action, syndrome que nous n'aborderons pas dans cet article. Compte tenu de leur rareté, nous ne traiterons pas non plus les hypothyroïdies centrales par insuffisance thyréotrope.

L'hypothyroïdie se définit comme la diminution de la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes, plus spécifiquement celle de la thyroxine libre (T4 libre) puisque celle de la thyroxine totale n'a pas de signification fonctionnelle, compte tenu de la très forte liaison de l'hormone aux protéines plasmatiques. La concentration de la triiodothyronine libre (T3 libre) n'a pas la valeur diagnostique de la T4 libre circulante en matière d'insuffisance thyroïdienne car, à la différence de cette dernière, elle n'est pas régulée directement par la thyréostimuline hypophysaire (TSH) mais dépend surtout de la désiodation périphérique de la T4 en T3 sous l'influence d'enzymes dont l'activité est liée à l'état métabolique et général de l'organisme.

L'insuffisance thyroïdienne périphérique est actuellement envisagée dès que la TSH atteint ou dépasse 4,5 mU/L. La définition des valeurs normales de la TSH est donc déterminante. La limite supérieure de la normale est encore un sujet de controverse, la distribution des valeurs de la TSH n'est pas gaussienne. Le 95e percentile correspond à la valeur de 2,5 mU/L, la borne 97,5 % correspond à une valeur de 4,12 mU/L, la moyenne étant 1,4 mU/L. Avec un seuil de 2,5 mU/L, la prévalence des suspicions d'hypothyroïdie croît trait de façon inappropriée, et ce point est discuté dans le paragraphe « hypothyroïdies infracliniques ».

UNE ÉPIDÉMIOLOGIE DOMINÉE PAR LA THYROÏDITE AUTO-IMMUNE

Dans la mesure où les signes cliniques d'hypothyroïdie sont à la fois peu sensibles et peu spécifiques, le diagnostic dépend essentiellement des tests biologiques, et surtout du dosage de la TSH.

Service d'endocrinologie-diabète-maladies métaboliques, centre hospitalier Lyon sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex.
** Inserm U 449, ** Inserm U 369, faculté RTH Laennec, 69372 Lyon Cedex 08. Courriels : jacques.orgiazzi@chu-lyon.fr ; claire.bournaud@chu-lyon.fr*

L'épidémiologie de l'hypothyroïdie est superposable à celle de la thyroïdite auto-immune. Plusieurs études récentes menées au Royaume-Uni,[1] en Écosse[2] et au Danemark[3] confirment la fréquence de la maladie et son augmentation. Dans l'étude longitudinale menée dans le comté de Whickham, l'incidence de l'hypothyroïdie est de 3,5 pour 1 000 patients-années chez les femmes et de 0,6 chez les hommes. Au Danemark, l'incidence est de 0,27 et de 0,40 pour 1 000 patients-années pour les hommes et les femmes, respectivement. L'étude écossaise révèle une incidence de 2,97 pour 1 000 patients-années pour l'ensemble des deux sexes. En outre, la prévalence a été croissante entre 1993 et 1996, passant de 2,2 à 3,0 %. Cette augmentation répond à la diffusion croissante des tests diagnostiques et l'augmentation de leur sensibilité, la suffisance de l'apport en iode et l'augmentation de la longévité. Par ailleurs l'incidence de l'insuffisance thyroïdienne augmente avec l'âge, plus particulièrement au-delà de 80 ans.

La thyroïdite chronique auto-immune est la cause principale des hypothyroïdies périphériques acquises (tableau 1). Elle comprend plusieurs formes en fonction de la morphologie de la thyroïde et des circonstances de déclenchement : forme goitreuse (thyroïdite de Hashimoto) ; forme atrophique (myxœdème primaire ou idiopathique) ; forme juvénile, goitre des adolescents ; thyroïdite du post-partum ; thyroïdite silencieuse.

Causes des hypothyroïdies périphériques acquises

- **Spontanées**
  - **Permanentes**
    - thyroïdite auto-immune
    - maladies infiltrantes de la thyroïde
    - carence iodée sévère
  - **Transitoires**
    - thyroïdite subaiguë
    - thyroïdite du post-partum
    - thyroïdite silencieuse ou *painless thyroiditis*
- **Iatrogéniques**
  - **Permanentes**
    - après thyroïdectomie
    - après iode radioactif
    - après radiation externe
  - **Transitoires**
    - iode/amiodarone
    - interféron α
    - bexarotène
    - lithium
    - antithyroïdiens

Tableau 1

CE QUI EST NOUVEAU

L'extrême fréquence de l'hypothyroïdie périphérique pose la question de son dépistage (des études prospectives épidémiologiques sont indispensables pour répondre à cette question):
- **fondé sur le dosage de la TSH ;**
- **systématique ou ciblé sur les populations à risque (femme après 60 ans, présence d'un goitre, antécédents personnels ou familiaux de pathologie thyroïdienne, autre maladie auto-immune) ;**
- **tout particulièrement, dans le contexte de la grossesse.**

La morbidité éventuelle liée à l'élévation modérée du taux de la TSH est incertaine. L'avenir permettra sans doute de mieux caractériser les besoins d'imprégnation des divers tissus en hormone thyroïdienne donc le degré de substitution nécessaire. Dans le futur, la disponibilité d'analogues des hormones thyroïdiennes d'effet ciblé sur tel ou tel tissu, pourrait permettre une modulation plus précise de la substitution.

Parmi ces différentes formes, la thyroïdite de Hashimoto et le myxœdème primitif sont les causes les plus habituelles d'hypothyroïdie permanente. Le processus cytolytique et dégénératif résulte de l'infiltration diffuse de la glande thyroïde par des lymphocytes activés, cellules inflammatoires et cellules sanguines que la cytoponction à l'aiguille fine peut dépister. Ce processus est extrêmement lent. Les anticorps anti-thyroglobuline ou anti-thyroperoxydase sont les marqueurs sériques du processus de thyroïdite ; ils n'ont, en eux-mêmes, aucun effet pathogène. Cela est démontré par l'absence d'atteinte du tissu ou de la fonction thyroïdienne chez les fœtus et nouveaunés de mères porteuses de titres élevés d'anticorps anti-thyroperoxydase. L'apparition d'une insuffisance thyroïdienne spontanée est aussi le terme évolutif de la maladie de Basedow chez 10 à 15 % des patients traités par anti-thyroïdien seulement, c'est-à-dire sans chirurgie ni iode radioactif.

HYPOTHYROÏDIE INFRACLINIQUE

Il s'agit de la forme la plus fréquente d'insuffisance thyroïdienne périphérique actuellement observée. L'insuffisance thyroïdienne infraclinique est définie par une élévation du taux de la TSH avec taux normal de T4 libre.[4] C'est une « maladie biologique » puisque aucun signe ou symptôme ne peut, par définition au moins, être spécifiquement attribué à la maladie. Sa prévalence dépend du seuil de TSH retenu comme limite supérieure de la normale. De façon opérationnelle, une valeur égale ou supérieure à 4,5 mU/L de TSH est recommandée comme seuil de diagnostic d'hypothyroïdie infraclinique.

Puisque le diagnostic repose sur le seul dosage de la TSH, il ne peut être retenu qu'après exclusion de toute autre cause d'élévation du taux de TSH :

– adaptation récente de la dose de L-thyroxine, avant le stade d'équilibre ;

– augmentation transitoire de la TSH, pendant 2 à 3 semaines, à la phase de récupération après une maladie non thyroïdienne sévère ;

– phase évolutive de thyroïdite subaiguë ou de thyroïdite du post-partum ;

– insuffisance surrénale aiguë ;

– artéfact de dosage par exceptionnelle présence d'auto-anticorps anti-TSH ou présence moins rare d'anticorps anti-hétérophiles contre les anticorps monoclonaux de souris ou des réactifs (streptavidine, biotine…) utilisés dans les trousses de dosage.

Dans le doute, il est recommandé de répéter le dosage à quelques semaines d'intervalle, si possible à l'aide d'une autre méthode.

La découverte de l'hypothyroïdie infraclinique peut être fortuite, compte tenu de la fréquence de cette pathologie. Très souvent, c'est en raison de troubles divers, prise de poids, asthénie, baisse du tonus intellectuel, que la prescription d'un dosage de TSH révèle une valeur supranormale. La réalité du lien de causalité thyroïdienne est le plus souvent très difficile à mettre en évidence (*v.* infra). Toutefois, la prévalence des symptômes de la lignée de l'hypothyroïdie semble, en cas d'hypothyroïdie infraclinique, intermédiaire entre celle rencontrée dans la population normale et celle rencontrée dans la population d'hypothyroïdiens confirmés.

Prévalence et évolution vers une hypothyroïdie patente

La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique est diversement appréciée ;[3, 5, 6] elle est de 7,5 à 8,5 % chez les femmes et 2,8 à 4,4 % chez les hommes ; et la prévalence générale est de 4,3 %, soit plus de 30 millions de personnes dans la Communauté européenne ! La prévalence augmente avec l'âge, mais uniquement chez les sujets ayant des anticorps antithyroïdiens. Elle varie en fonction de l'apport iodé dont l'augmentation semble en accroître l'incidence ; elle est plus élevée en association avec le diabète de type 1 et d'autres maladies auto-immunes. La présence d'anticorps anti-thyroïde, anticorps anti-thyroperoxydase surtout, est un facteur de risque significatif d'hypothyroïdie infraclinique. L'incidence annuelle de l'hypothyroïdie infraclinique sur une durée de 6, 10 et 20 ans, a été évaluée de 2,1 à 3,8 % par an chez les personnes ayant des anticorps anti-thyroïde, contre 0,3 % chez les sujets non porteurs.

L'hypothyroïdie infraclinique évolue vers l'hypothyroïdie franche chez une proportion importante de sujets. Sur une période de 20 ans, le risque annuel d'hypothyroïdie patente est de 4,3 % chez les femmes ayant un taux initial de TSH supérieur à 4,5 mU/L et des anticorps anti-thyroïde contre 2,6 % chez les femmes avec TSH supérieure à 4,5 mU/L mais sans anticorps anti-thyroïde. Une autre étude montre que, sur 82 femmes, suivies pendant 9 ans, parmi celles dont la TSH était inférieure à 6 mU/L, aucune n'a évolué vers l'insuffisance thyroïdienne

Fréquence (%) des manifestations cliniques d'hypothyroïdie

	PATIENTS (N = 50)	CONTRÔLES (N = 332)	VPP	VPN
Lenteur de relaxation réflexe achilléen	77	6,5	92,2	80,3
Peau sèche	76	36,2	67,7	72,7
Intolérance au froid*	64	35,0	64,6	64,4
Peau épaisse	60	18,8	76,1	67,0
Œdème des paupières	60	3,7	94,2	70,7
Bradycardie*	58	57,5	50,2	50,3
Diminution de la sudation	54	13,8	79,6	65,2
Prise de poids	54	22,5	70,6	62,8
Paresthésies	52	17,5	74,8	63,2
Peau froide	50	20	71,4	61,5
Constipation	48	15	76,2	62,0
Lenteur des mouvements	36	1,3	96,5	60,7
Voix rauque	34	12,5	73,1	57,0
Baisse de l'audition	22	2,5	89,8	52,6

Tableau 2 *D'après réf n°12*

* Ces deux signes ne sont pas discriminants ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

patente, tandis que celles ayant une TSH comprise entre 6 et 12 ou supérieure à 12 mU/L, 43 % et 77 % respectivement, sont devenues hypothyroïdiennes.[7] Pour une TSH supérieure à 6 mU/L, le taux annuel d'hypothyroïdie avérée est de 5,6 %.

Faut-il, et quand, traiter une hypothyroïdie infraclinique ?

La question centrale est celle de l'utilité du traitement substitutif par la L-thyroxine. Les critères de jugement devraient porter sur les valeurs des lipides circulants, la fonction cardiaque, le risque coronaire, et l'état psychique. Mais ce domaine reste controversé. Néanmoins, et en s'aidant des recommandations récemment publiées, on peut avancer les éléments suivants :[5, 6]

– la signification de deux seuils différents de TSH (4,5 et 10,0 mU/L) a été étudiée ; le risque d'évolution vers une insuffisance thyroïdienne patente est réel dans les deux cas ; pour aucun des deux seuils de TSH il n'a été noté un risque accru de morbidité cardiaque et cardiovasculaire ; il en va de même pour la présence de symptômes d'hypothyroïdie ou de manifestations neuro-psychiatriques ; en revanche, au seuil de 10 mU/L de TSH, on note une élévation significative de la valeur du cholestérol total et du LDL-cholestérol ;

– l'effet bénéfique du traitement de l'hypothyroïdie infraclinique n'est pas démontré sur l'évolution du risque d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire ; l'hypothyroïdie infraclinique pourrait être un facteur de risque d'athérosclérose aortique et d'infarctus du myocarde, comparable à celui du diabète, de l'hypercholestérolémie ou du tabac mais cette donnée est controversée ; également controversé est l'effet du traitement par hormone thyroïdienne sur la réduction des valeurs du cholestérol total et du LDL-cholestérol, qui apparaît d'autant plus significative que les concentrations sont plus élevées ;

– deux études ciblées sur des groupes de patients dont la valeur de la TSH était comprise entre 4,5 et 10 mU/L n'ont montré aucun bénéfice significatif ; toutefois, en pratique, si des symptômes typiques d'hypothyroïdie sont présents (tableau 2), un test thérapeutique de plusieurs mois peut être tenté ;

– cependant, une revue exhaustive signale une augmentation de la morbidité cardiaque, mineure mais significative ;[8] les patients ayant une hypothyroïdie infraclinique ont une fonction ventriculaire gauche diastolique au repos et une fonction systolique à l'effort anormales, ce qui réduit leur capacité à l'effort ; ces anomalies sont améliorées par le traitement ; le traitement par L-thyroxine augmente de façon minime mais significative la fraction d'éjection ventriculaire pendant l'exercice mais pas au repos ; de même, chez un groupe de patients souffrant d'hypothyroïdie infraclinique, on a montré une réduction du volume systolique, de l'index cardiaque et de la vélocité maximale aortique ainsi qu'un allongement de la période de prééjection pendant l'exercice, paramètres qui se sont normalisés après traitement par L-thyroxine.[8]

Sur le plan des manifestations neuro-psychiatriques, l'appréciation de l'influence de l'insuffisance thyroïdienne infraclinique est encore plus incertaine ; il en va de même pour l'évaluation de l'effet du traitement.

Le seul élément de consensus est en fait le suivant : lorsque la TSH est supérieure à 10 mU/L, la mise en route d'un traitement par L-thyroxine doit prévenir les manifestations de l'hypothyroïdie et, peut-être, réduire le risque athérogène. Cette recommandation est confirmée par le résultat d'une étude prospective, randomisée, comparant L-thyroxine et placebo qui démontre une amélioration clinique et une réduction des valeurs du LDL-cholestérol – significatives chez les patients dont la valeur de la TSH est supérieure à 12 mU/L et le LDL-cholestérol supérieur à 4 mmol/L.[9]

La posologie du traitement par L-thyroxine, compte tenu de la modicité du déficit, est nécessairement minime et adaptée, mais le début du traitement, même à la dose de 25 µg/j, est souvent mal supporté. D'où une autre difficulté, car si le bénéfice du traitement n'est pas patent, les patients ont tendance à l'interrompre, ce qui obscurcit encore l'évaluation de son efficacité. L'objectif reste de normaliser la valeur de la TSH.

Grossesse et hypothyroïdie infraclinique

Au cours de la grossesse, l'insuffisance thyroïdienne infraclinique est responsable d'une morbidité significative tant pour le fœtus que pour la mère avec augmentation du risque d'avortement spontané et de troubles du développement neuropsychologique dans l'enfance.[10] En pratique, il est recommandé de contrôler la valeur de la TSH au cours de la grossesse ou lorsqu'une grossesse est envisagée, en présence d'antécédents personnels ou familiaux de pathologie thyroïdienne, de goitre, de signes évocateurs d'hypothyroïdie, de diabète de type 1 ou d'antécédents personnels de pathologie auto-immune. La L-thyroxine doit être prescrite dès que la TSH est supérieure à 2,5 mU/L. De même, du fait de l'augmentation des besoins en thyroxine durant la grossesse, la TSH doit être contrôlée dès le diagnostic de grossesse, puis tous les 3 mois chez les patientes traitées par L-thyroxine quelle qu'en soit la cause. Dans tous les cas, la TSH doit être ramenée dans la zone de normalité.

HYPOTHYROÏDIE AVÉRÉE

Une sémiologie réévaluée

Quelle qu'en soit la cause, il est rare, dorénavant, de dépister une insuffisance thyroïdienne au stade évolué avec sémiologie complète. Toutefois, du fait de la lenteur de l'installation des symptômes, certains patients peuvent atteindre le stade de l'hypothyroïdie historique sans

Éléments de score clinique d'hypothyroïdie

	SCORE	
	PRÉSENT	ABSENT
Diminution de la sudation	1	0
Raucité de la voix	1	0
Paresthésies des extrémités	1	0
Sécheresse de la peau (pommades)	1	0
Constipation inhabituelle	1	0
Baisse de l'audition	1	0
Prise de poids	1	0
Lenteur des mouvements (déshabillage)	1	0
Lenteur de relaxation du réflexe achilléen	1	0
Épaississement de la peau	1	0
Œdème péri-orbitaire	1	0
Peau froide	1	0

Tableau 3 *D'après réf n° 12*
Ajouter un point si âge < 55 ans
Score > 5 : hypothyroïdie ; score ⩽ 2 : euthyroïdie ; score 3-5 : intermédiaire.

qu'eux-mêmes ou leur entourage n'aient été alertés.[11] Plutôt que de se polariser sur les éléments de la sémiologie classique disponibles dans tous les traités, il vaut mieux s'intéresser à une réévaluation récente de la valeur diagnostique des signes et symptômes de l'insuffisance thyroïdienne.[12] La comparaison a porté sur 50 sujets hypothyroïdiens (TSH supérieure à 20 mU/L) et 332 sujets normaux. Le tableau 2 donne la fréquence comparée de chaque manifestation et le tableau 3 le calcul du score d'insuffisance thyroïdienne. Grâce à cette nouvelle grille, le classement clinique des patients est correct pour 62 % des hypothyroïdiens avérés et 24 % des hypothyroïdiens infracliniques, performances largement meilleures que celle du score de Billewicz *et al.*[13] Un score supérieur à 5 a une valeur prédictive positive d'insuffisance thyroïdienne de 96,9 %, et inférieur ou égal à 2 une valeur prédictive négative de 94,2 %. Trois autres éléments émergent de ce travail :

– l'âge tend à mimer un certain nombre de manifestations cliniques de l'hypothyroïdie d'où la nécessité de rajouter 1 point au score pour les sujets de moins de 55 ans ;

– le tabac tend à majorer la sémiologie de l'insuffisance thyroïdienne ce que confirme l'étude ;

– les corrélations de ce score avec les données biologiques sont particulièrement intéressantes :

• le temps de relaxation achilléen, le cholestérol total et la créatine-kinase sont parfaitement corrélés au score,

• en cas d'hypothyroïdie avérée, le score n'est pas corrélé à la valeur de la TSH, mais à celle des hormones thyroïdiennes ; en cas d'hypothyroïdie infraclinique, le score est fortement corrélé avec les valeurs de la TSH et de la T4 libre,

• la performance du score est logiquement affectée par le taux de la T3 (84 % des patients dont la T3 est basse sont correctement classés contre 40 % seulement de ceux dont la T3 est normale).

Des discordances marquées peuvent néanmoins exister entre la valeur du score et le degré des anomalies des valeurs des hormones thyroïdiennes dans un sens ou dans l'autre, indiquant une forte variabilité individuelle de la sensibilité aux hormones thyroïdiennes.

Traitement de l'hypothyroïdie avérée

Les principes généraux du traitement sont :

– la restauration et le maintien de l'euthyroïdie jugée sur la normalisation des valeurs de la T4 libre et de la TSH ; certains patients, toutefois, ont l'impression d'être mieux équilibrés avec une dose de L-thyroxine un peu supérieure, entraînant une valeur de la TSH proche de la limite inférieure de la normale ; cela n'est pas dangereux si la T3 libre est normale ;

– utilisation de la L-thyroxine seule dans la grande majorité des cas, dont le taux d'absorption digestive est de 80 % (tableau 4); elle doit donc être prise à jeun et seule, de nombreux médicaments diminuant son absorption (tableau 5) ; sa demi-vie est de 7 jours, plusieurs semaines sont donc nécessaires à l'équilibre thérapeutique ; un essai contrôlé récent suggère que l'addition à la L-thyroxine de 10 µg/j de triiodothyronine améliore l'efficacité du traitement substitutif et le bien-être des patients ;[14]

Formes thérapeutiques des hormones thyroïdiennes*

DCI	NOM COMMERCIAL
L-thyroxine comprimés	Lévothyrox, comprimés à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg
	L-thyroxine, comprimés à 100 µg
L-thyroxine solution	L-thyroxine Roche à 5 µg par goutte
	L-thyroxine injectable à 200 µg par ampoule de 1 mL
L-triiodothyronine	Cynomel, comprimés à 25 µg
Association L-thyroxine-L-triiodothyronine	Euthyral (L-thyroxine : 100 µg et L-triiodothyronine : 20 µg)
Tiratricol (acide triiodo-acétique, analogue de la triiodothyronine de demi-vie très brève)	Téatrois

Tableau 4 La L-thyroxine est la molécule de choix dans le traitement des hypothyroïdies.
DCI : dénomination commune internationale.

Traitements ou situations nécessitant l'augmentation de la dose de L-thyroxine

Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine Rifampicine Sertraline Chloroquine	Augmentation de la clairance de la thyroxine
Cholestyramine Sucralfate Hydroxyde d'alumine Sulfate de fer Carbonate de calcium Supplément diététique	Interférence avec l'absorption intestinale de la thyroxine
Grossesse Traitement œstrogénique	Augmentation de la liaison aux protéines sériques (*thyroxine binding globuline*)

Tableau 5

après avoir « agité » la communauté endocrinologique, l'intérêt de cette association n'a pas été confirmé sur le plan clinique ni biologique ; en somme, la L-thyroxine est l'hormone de substitution de choix, l'administration complémentaire de triiodothyronine n'ayant pas d'indication fondée ;

– la prescription d'une dose substitutive de L-thyroxine de l'ordre de 1,6 µg/kg/j (120 µg/j pour 75 kg), mais avec d'assez grandes variations (de 100 à 175 µg/j), même en l'absence de sécrétion thyroïdienne résiduelle, en fonction du poids, peut-être plutôt de la masse maigre, de la sensibilité individuelle, de certains traitements et de la grossesse (tableau 3) ;[15-17] à l'état d'équilibre, la dose de L-thyroxine est en principe stable et un contrôle biologique annuel est suffisant ; l'élévation anormale de la TSH malgré une dose suffisante de L-thyroxine (125 à 150 µg/j) traduit, a priori, un défaut d'observance ; la constatation de la combinaison de valeurs élevées de T4 libre et de TSH suggère que le patient tente de « rattraper » le traitement insuffisamment pris initialement ;

– la nécessité d'augmentation très progressive de la dose en cas d'hypothyroïdie ancienne, chez les personnes âgées et chez les patients suspects d'atteinte coronaire ou de troubles du rythme cardiaque (tableau 6) ; la dose initiale doit alors être de 25 µg/j ou même moins, avec augmentation par paliers de 4 à 6 semaines ; l'administration de β-bloquants peut être utile, mais elle ne doit pas dispenser de la règle de prudence ci-dessus ; en cas d'angor instable ou de menace d'infarctus, une intervention de revascularisation du myocarde peut être indiquée avant la mise en route du traitement par L-thyroxine ; dans ces cas, il a été montré que l'intervention cardiaque peut être réalisée sans traitement substitutif.[18]

AUTRES CAUSES DES HYPOTHYROÏDIES

L'insuffisance thyroïdienne peut, mais ces cas sont exceptionnels, s'intégrer dans le contexte d'une maladie générale. La thyroïdite de Riedel, la sarcoïdose, l'amyloïdose, l'hémochromatose et la sclérodermie peuvent, parfois, être responsables d'une insuffisance thyroïdienne. Dans ces cas, le processus pathologique infiltre la totalité ou la majorité de la glande. Il en va de même pour la cystinose.

Dans le cas de la thyroïdite subaiguë (thyroïdite de De Quervain), le processus inflammatoire granulomateux est de durée limitée. L'hypothyroïdie survient après la phase initiale inflammatoire et douloureuse responsable d'une thyrotoxicose cytolytique ou destructive à scintigraphie blanche. Cette phase d'hypothyroïdie transitoire peut durer de 1 à 3 mois, avec restauration spontanée de l'euthyroïdie. L'hypothyroïdie définitive est exceptionnelle, en principe liée à une thyroïdite auto-immune concomitante.

Thyroïdite du post-partum

La thyroïdite du post-partum survient dans 2 à 7 % des grossesses, 2 à 12 mois après l'accouchement chez des patientes porteuses, en général, d'anticorps anti-thyroperoxydase. Le processus rechute aux grossesses ultérieures. Il s'agit d'un processus auto-immun dont l'activation semble s'intégrer au rebond d'activité immunologique qui suit l'accouchement. La phase d'hypothyroïdie survient 5 à 7 mois après l'accouchement, marquée par une élévation de la TSH, rarement cliniquement parlante, parfois associée à une dépression du post-partum. La normalisation est habituellement spontanée en quelques semaines, la sémiologie étant rarement suffisamment intense pour justifier un traitement substitutif transitoire. Dans 20 % des cas,

Traitement par la L-thyroxine en cas d'hypothyroïdie avérée ancienne et (ou) chez les personnes âgées ou à risque d'insuffisance coronaire ou de troubles du rythme

1. **Dose initiale quotidienne** :
   - 25 µg ou moins :
     - 12,5 µg (1/2 cp à 25 µg) ou
     - 2 à 3 gouttes de L-thyroxine (1 goutte = 5 µg)
   - pendant une période de 6 semaines avec surveillance clinique (signes fonctionnels) et ECG à comparer à l'ECG initial
2. **Puis, augmentation progressive** par seuils équivalents à 30-50 % de la dose initiale et paliers de 6 semaines
3. **À partir de 50 µg/j**, augmentation par seuils de 25 µg/j

Tableau 6

l'hypothyroïdie est définitive. Dans les cas les plus typiques, cette hypothyroïdie suit une première phase de thyrotoxicose cytolytique, également auto-immune, survenant 2 à 4 mois post-partum.

La thyroïdite silencieuse (*painless thyroiditis*) est identique à la thyroïdite du post-partum, également auto-immune, avec anticorps anti-thyroperoxydase, mais survenant en dehors de tout contexte de grossesse. La forme typique associe aussi une première phase de thyrotoxicose cytolytique et une deuxième phase d'hypothyroïdie, transitoire ou non. Cette pathologie s'observe aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Causes iatrogènes des hypothyroïdies permanentes

Traitement de la maladie de Basedow : lorsque le traitement radical de la maladie de Basedow est retenu, c'est l'éradication définitive de l'hyperthyroïdie que l'on vise.[19] S'il s'agit de chirurgie, la thyroïdectomie est quasi totale. En cas d'iode radioactif, la dose est habituellement suffisante pour induire une hypothyroïdie définitive dans au moins 2 tiers des cas. En conséquence, l'insuffisance thyroïdienne iatrogénique devient un objectif thérapeutique. En cas de chirurgie, on n'attend pas l'installation de l'hypothyroïdie pour débuter un traitement par la L-thyroxine prescrite à 100 ou 125 µg/j dès le 2e jour après la thyroïdectomie. En cas de traitement par l'iode radioactif, l'hypothyroïdie est dépistée par un dosage systématique des hormones thyroïdiennes T4 et T3 libres dès la 3e semaine après l'administration de la dose pour dépister l'hypothyroïdie précoce, volontiers transitoire, avec nouveau contrôle 3 à 4 semaines plus tard, puis 1 mois plus tard, le cas échéant, de façon à dépister l'hypothyroïdie attendue dont le traitement comporte une dose adaptée d'emblée substitutive de L-thyroxine. Le plein effet de l'iode radioactif est obtenu en 12 à 16 semaines. Dans les cas où la fonction thyroïdienne se normalise après l'iode radioactif, un contrôle annuel ou bisannuel de la TSH s'impose dans la mesure où près de 50 % des patients deviennent hypothyroïdiens dans les 15 à 20 ans suivants. L'hypothyroïdie iatrogénique, qu'elle soit post-chirurgicale ou post-radique, aggrave le risque d'apparition ou d'exacerbation de l'orbitopathie basedowienne.

Traitement de l'adénome toxique : après le traitement d'un adénome toxique par iode radio-actif, la survenue d'une hypothyroïdie s'observe dans 15 % des cas environ. Elle est prévisible, car elle survient chez les patients porteurs préalablement d'anticorps anti-thyroperoxydase.

Thyroïdectomie pour goitre ou cancer thyroïdien : la survenue de l'hypothyroïdie est fonction de l'étendue de l'exérèse. Les exérèses partielles nécessitent un contrôle de la TSH, 4 à 6 semaines après l'intervention de façon à dépister une élévation modérée qui nécessiterait, alors, l'introduction d'un traitement par L-thyroxine.

POUR LA PRATIQUE

- La limite supérieure du dosage de la TSH est de 4,5 mU/L. Une TSH entre 4,5 et 10 mU/L définit la zone d'hypothyroïdie infraclinique. En l'absence de facteurs de risque d'hypothyroïdie infraclinique, il faut recontrôler la TSH quelques semaines plus tard.
- L'hypothyroïdie infraclinique se définit par une élévation de la TSH au-dessus de 4,5 mU/L avec taux de T4 libre normal. L'hypothyroïdie infraclinique est extrêmement fréquente, surtout chez les femmes de plus de 60 ans. Elle est soit spontanée (thyroïdite auto-immune) soit iatrogénique. Le taux de progression vers l'insuffisance thyroïdienne confirmée est de 5 % par an. L'indication de traitement par L-thyroxine reste controversée si la TSH est comprise entre 4,5 et 10,0 mU/L ; elle est certaine pour un taux supérieur ou égal à 10,0 mU/L.
- Au cours de la grossesse, le taux de la TSH doit être proche de 1,4 mU/L. En effet, l'hypothyroïdie franche et, peut-être, infraclinique, peut être délétère pour la grossesse et le développement psychomoteur du fœtus.
- Le traitement de choix de l'hypothyroïdie est la L-thyroxine. L'adjonction de triiodothyronine n'a pas d'avantage confirmé.
- La surveillance du traitement substitutif par L-thyroxine repose sur le dosage de TSH et de la T4 libre. La TSH doit être maintenue autour de la moyenne géométrique normale, 1,4 mU/L. Une fois la dose stabilisée, le contrôle biologique annuel est suffisant.
- La grossesse, les œstrogènes et certains médicaments augmentent les besoins en L-thyroxine.

On rappelle, dans ce cadre, que le traitement par L-thyroxine des patients atteints de cancer de la thyroïde ne vise pas seulement à la substitution du déficit mais à la freination de la TSH dont le niveau est fonction du pronostic initial de la maladie. Il faut viser la limite inférieure de la normale dans les formes de bon pronostic. En revanche, la TSH doit être inférieure à 0,05 mU/L dans les formes de moins bon pronostic.

Irradiation cervicale pour maladie de Hodgkin : dans ces cas, l'insuffisance thyroïdienne, qui doit être systématiquement recherchée par un dosage régulier de la TSH, survient dans 5 à 10 % des cas, non pas tant d'irradiation directe, la protection thyroïdienne étant habituelle, mais du fait d'une thyroïdite auto-immune induite en cas d'irradiation marginale de la glande.

Hypothyroïdie iatrogénique transitoire

Traitement antithyroïdien : l'hypothyroïdie doit être considérée comme une complication du traitement.

Elle est délétère pour plusieurs raisons : risque de poussée goitrogène, déclenchement ou aggravation d'une orbitopathie basedowienne, inconfort marqué du malade. L'insuffisance thyroïdienne est prévenue en adaptant la dose de l'antithyroïdien ou en ajoutant, en prenant un avis spécialisé, de la L-thyroxine à l'antithyroïdien au moment et à la dose appropriés.

Lithium : la valeur de la TSH doit être régulièrement contrôlée au cours des traitements par lithium. Il suffit d'ajouter, le cas échéant, de la L-thyroxine à dose appropriée.

Iode : il s'agit, essentiellement, des hypothyroïdies à l'amiodarone. L'hypothyroïdie est de type fonctionnel par effet Wolff-Chaikoff de blocage de l'organification de l'iode en réponse à l'augmentation de la concentration intrathyroïdienne de l'iode. Dans le cas de l'amiodarone, compte tenu de sa très longue rémanence dans l'organisme, l'hypothyroïdie est de longue durée. Le dépistage doit en être systématique par un dosage régulier de la TSH. Cette complication survient dans 5 à 10 % des cas. Le traitement fait appel à la L-thyroxine sans arrêt de l'amiodarone (*v.* page 180).

Traitement par interféron α : ce traitement induit une hypothyroïdie transitoire ou permanente dans 10 à 20 % des cas.[20] Il s'agit d'une hypothyroïdie de type auto-immun. La présence d'anticorps anti-thyroïde avant le traitement est un facteur de risque. L'hypothyroïdie peut survenir avec ou sans phase préalable d'hyperthyroïdie cytolytique, semblable à ce qui est observé dans le cadre de la thyroïdite du post-partum. L'hypothyroïdie est également fréquente chez les patients traités par l'association interféron-α-ribavirine, association semblant avoir un effet iatrogénique plus marqué. La présence d'anticorps anti-thyroglobuline pourrait laisser prévoir une plus grande gravité de l'hypothyroïdie. Le degré d'hypothyroïdie sous interféron α est variable allant de la simple élévation de la TSH à une hypothyroïdie profonde. Ni la durée ni la dose de traitement par interféron α ne semblent avoir d'impact sur le risque. Dans la plupart des cas, la fonction thyroïdienne se normalise après l'arrêt de l'interféron. Les anticorps anti-thyroïde peuvent persister ou disparaître, en fonction de la situation préalable.

Traitement par le bexarotène (Targretin) : ce ligand du récepteur rétinoïde RXR γ est utilisé dans le traitement des lymphomes cutanés épidermotropes.[21] Il peut être responsable d'insuffisances thyréotropes typiques sévères. Paradoxalement, avec des taux parfois très bas de T4 et de T3 libres, la sémiologie clinique est souvent discrète. Le traitement par T4 libre est cependant recommandé. Cet effet s'explique par l'implication de RXR γ en hétérodimère avec le récepteur de la T3 au niveau des noyaux des cellules thyréotropes et dont l'effet est l'inhibition de l'expression du gène de la TSH β.

LE COMA MYXŒDÉMATEUX

Bien qu'exceptionnelle, cette complication ultime de l'insuffisance thyroïdienne ne doit pas être complètement oubliée.[22] Quelques cas se rencontrent encore, surtout chez les personnes âgées, après une longue évolution d'insuffisance thyroïdienne méconnue ou non traitée ou aggravée par une infection, un infarctus du myocarde, l'exposition au froid ou du fait de l'administration de sédatifs ou de somnifères. Le coma peut survenir quelle que soit la cause de l'insuffisance thyroïdienne. Le plus important est de ne pas méconnaître le risque de coma myxœdémateux, la précocité du traitement étant le meilleur garant contre l'évolution mortelle qui survient encore. Les éléments les plus typiques du coma myxœdémateux sont l'hypothermie avec obnubilation, hypotension artérielle, bradycardie, hyponatrémie, tendance à l'hypoglycémie et hypoventilation. L'hyponatrémie est présente dans la moitié des cas, elle peut contribuer à l'état de confusion mentale. L'hypoventilation avec acidose respiratoire est un élément de pronostic défavorable. Les manifestations cardiovasculaires résultent d'une diminution du débit cardiaque, parfois aggravée par la présence d'un épanchement péricardique. Le diagnostic repose sur le dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes mais, le cas échéant, le traitement doit être mis en œuvre avant le retour des résultats. Dans tous les cas, il faut doser le cortisol et l'ACTH pour ne pas méconnaître une insuffisance surrénale, soit centrale, soit fonctionnelle.

Le traitement implique des mesures de réanimation en soins intensifs avec assistance respiratoire si nécessaire, réchauffement externe et apport d'hormone thyroïdienne. Ce dernier doit être précédé d'apport de cortisone, hydrocortisone intraveineuse 200 mg, 2 à 3 fois par 24 heures. L'apport de thyroxine doit être intraveineux avec un bolus initial de 200 à 400 µg en fonction de l'âge et du poids du patient, et du niveau de risque de complication coronaire ou rythmique cardiaque. On peut lui associer un apport de triiodothyronine (T3 par voie i.v.) à la dose de 5 à 20 µg de bolus initial suivi de 2,5 à 10 µg, répété toutes les 8 h. L'apport de thyroxine peut ensuite être ramené à 50 µg/j, par voie intraveineuse puis, dès que possible par voie orale.

CONCLUSION

Véritable « fait de société » à cause de sa fréquence, l'insuffisance thyroïdienne, particulièrement dans sa forme fruste, demande une bonne maîtrise conceptuelle, condition d'une prise en charge raisonnée et adaptée des patients.

En outre, comme il s'agit le plus souvent d'une pathologie définitive, la communication avec les patients doit être convaincante et confiante. ■

SUMMARY Current views on hypothyroidism in adult

The various aspects of primary thyroid insufficiency are presented. Subclinical hypothyroidism is a special condition the prevalence of which is increasing. In the face of a growing concern of the population, subclinical hypothyroidism receives much attention from endocrinologists and internists but despite recent recommendations therapeutic strategies are not clear enough yet. The question of the feasibility of the systematic screening, at least in predisposed people, for hypothyroidism is under study. Overt hypothyroidism which is usually preceded by a long phase of subclinical hypothyroidism is therefore presentable if substitutive treatment is given early enough. Occasional patients, however, may rich the level of profound hypothyroidism unnoticed. The modalities of treatment of over hypothyroidism are described. Iatrogenic hypothyroidism is also described. Finally, myxoedema coma is discussed not because its prevalence, which is very low, but because this condition may be forgotten.

Rev Prat 2005 ; 55 : 158-66

RESUMÉ Aspects actuels des hypothyroïdies de l'adulte

Les divers aspects de l'hypothyroïdie périphérique sont présentés, notamment l'hypothyroïdie infraclinique, dont la prévalence est en augmentation. Face à un accroissement de la population concernée, l'hypothyroïdie subclinique suscite beaucoup d'attention mais en dépit des recommandations récentes les stratégies thérapeutiques ne sont pas assez claires encore. La question de la faisabilité du dépistage systématique de l'hypothyroïdie, au moins pour les personnes prédisposées, est à l'étude. L'hypothyroïdie patente qui est habituellement précédée par une longue phase d'hypothyroïdie subclinique peut donc être prévenue, si le traitement substitutif est donné assez tôt. Certains patients, cependant, peuvent atteindre des niveaux importants d'une hypothyroïdie ignorée. Les modalités du traitement de l'hypothyroïdie sont décrites. En conclusion, le coma myxœdèmateux est discuté, non pour sa fréquence, qui est très faible, mais parce que ce diagnostic peut être oublié.

RÉFÉRENCES

1. **Vanderpump MP, Tunbridge VM, French JM *et al.*** The incidence of thyroid disorders of the community: twenty-year follow up of the Whickham survey. Clin Endocrinol 1995 ; 43 : 55-63.
2. **Flynn RWV, MacDonald TM, Morris AD *et al.*** The thyroid epidemiology, audit and research study: thyroid dysfunction in general population J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 3879-84.
3. **Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S *et al.*** The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1999 ; 51 : 361-7.
4. **Cooper DS.** Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med 2001 ; 345 : 260-5.
5. **Surks MI, Ortiz E, Daniels GH *et al.*** Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004 ; 291 : 228-38.
6. **Col NF, Surks MI, Daniels GH.** Subclinical thyroid disease. Clinical applications. JAMA 2004 ; 291 : 239-43.
7. **Huber G, Staub JJ, Meier C *et al.*** Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 3221-6.
8. **Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S.** Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 904-14.
9. **Meier C, Staub JJ, Roth CB *et al.*** TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism : a)double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metabl 2001 ; 86 : 4860-6.
10. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC *et al.*** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurochirurgical development of the child. N Engl J Med 1999 ; 341 : 549-55.
11. **Orgiazzi J.** Hypothyroidism : causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment. Thyroid Intern 1996 ; 3 : 3-20.
12. **Zulewski H, Muller B, Exer P *et al.*** Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score : evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82 : 771-7.
13. **Billewicz WZ, Tchapman RS, Crooks J *et al.*** Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. Q J Med 1969 ; 38 : 255-66.
14. **Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr.** Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. N Engl J Med 1999 11 ; 340 : 424-9.
15. **Singh N, Singh PN, Hershman JM.** Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxin. JAMA 2000 ; 283 : 2822-5.
16. **Arafah BM.** Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med 2001 ; 344 : 1743-9.
17. **Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA.** Increased need for thyroxine during pregnancy in woman with primary hypothyroidism N Engl J Med 1990 ; 323 : 91-6.
18. **Drucker DJ, Burrow GN.** Cardiovascular surgery in the hypothyroid patient. Arch Intern Med 1985 ; 145 : 1585-7.
19. **Orgiazzi J.** Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol and Metab Clin North Am 2000 ; 29 : 339-57.
20. **Carella C, Mazziotti G, Amato G. *et al.*** Interferon alpha related thyroid disease : pathophysiological, epidemiological and the clinical aspects. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 3656-61.
21. **Sherman SI, Gopal J, Hangen BR *et al.*** Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1075.
22. **Watorfsky L.** Myxedema coma. In : Braverman LE, Utiger RD (eds). The thyroid. Philadelphia : Lippincott-Williams and Wilkins, 2000 ; 843.